

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

DIE ERZEUGUNG VON HÄMORRHAGISCHEN EROSIONEN
BEI DER WEIBLICHEN RATTE
DURCH IMMOBILISATIONSTRESS
DIE BEHANDLUNG MIT MEDIKAMENTEN UND
DURCH ADAPTATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

RÜDIGER FROELICH
—
aus Hess. Lichtenau

Marburg 1977
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

DIE ERZEUGUNG VON HÄMORRHAGISCHEN EROSIONEN
BEI DER WEIBLICHEN RATTE
DURCH IMMOBILISATIONSTRESS

DIE BEHANDLUNG MIT MEDIKAMENTEN UND
DURCH ADAPTATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

RÜDIGER FROELICH

aus Hess. Lichtenau

Marburg 1977

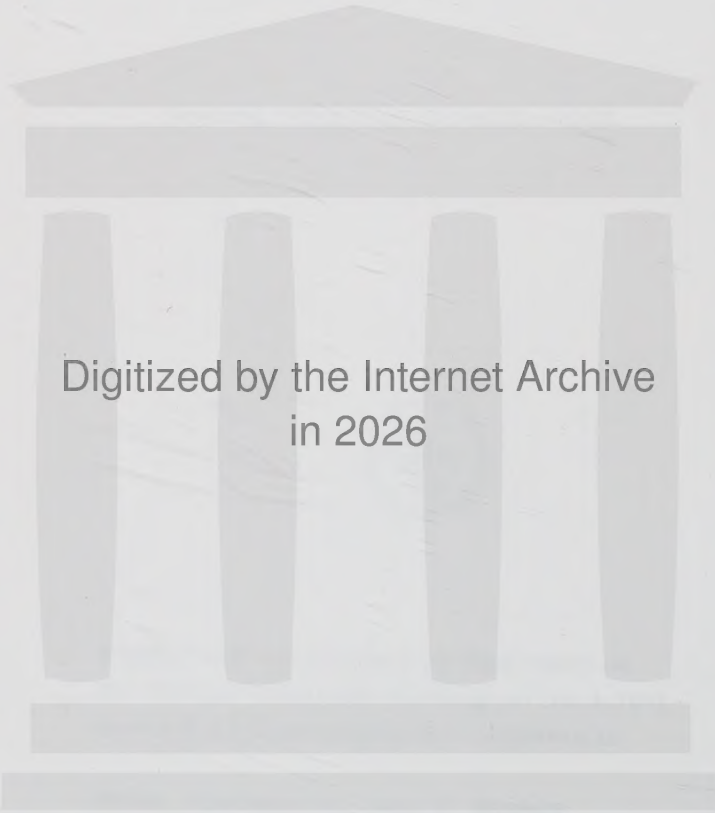
Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 11.3.1977
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan : Professor Dr. med. F. Neurath
Referent : Dr. med. H. -J. Reimann
Correferent : Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552328_0026

DIE ERZEUGUNG VON HÄMORRHAGISCHEN EROSIONEN BEI DER WEIBLICHEN RATTE DURCH IMMOBILISATIONSTRESS. DIE BEHANDLUNG MIT MEDIKAMENTEN UND DURCH ADAPTATION

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	2
2.1. Versuchstiere	2
2.2. Versuchsanordnung	2
2.3. Versuchsdauer	2
2.4. Versuchsanordnung	2
2.5. Versuchsanordnung	2
2.6. Versuchsanordnung	2
2.7. Versuchsanordnung	2
2.8. Versuchsanordnung	2
2.9. Versuchsanordnung	2
2.10. Versuchsanordnung	2
2.11. Versuchsanordnung	2
2.12. Versuchsanordnung	2
2.13. Versuchsanordnung	2
2.14. Versuchsanordnung	2
2.15. Versuchsanordnung	2
2.16. Versuchsanordnung	2
2.17. Versuchsanordnung	2
2.18. Versuchsanordnung	2
2.19. Versuchsanordnung	2
2.20. Versuchsanordnung	2
2.21. Versuchsanordnung	2
2.22. Versuchsanordnung	2
2.23. Versuchsanordnung	2
2.24. Versuchsanordnung	2
2.25. Versuchsanordnung	2
2.26. Versuchsanordnung	2
2.27. Versuchsanordnung	2
2.28. Versuchsanordnung	2
2.29. Versuchsanordnung	2
2.30. Versuchsanordnung	2
2.31. Versuchsanordnung	2
2.32. Versuchsanordnung	2
2.33. Versuchsanordnung	2
2.34. Versuchsanordnung	2
2.35. Versuchsanordnung	2
2.36. Versuchsanordnung	2
2.37. Versuchsanordnung	2
2.38. Versuchsanordnung	2
2.39. Versuchsanordnung	2
2.40. Versuchsanordnung	2
2.41. Versuchsanordnung	2
2.42. Versuchsanordnung	2
2.43. Versuchsanordnung	2
2.44. Versuchsanordnung	2
2.45. Versuchsanordnung	2
2.46. Versuchsanordnung	2
2.47. Versuchsanordnung	2
2.48. Versuchsanordnung	2
2.49. Versuchsanordnung	2
2.50. Versuchsanordnung	2
2.51. Versuchsanordnung	2
2.52. Versuchsanordnung	2
2.53. Versuchsanordnung	2
2.54. Versuchsanordnung	2
2.55. Versuchsanordnung	2
2.56. Versuchsanordnung	2
2.57. Versuchsanordnung	2
2.58. Versuchsanordnung	2
2.59. Versuchsanordnung	2
2.60. Versuchsanordnung	2
2.61. Versuchsanordnung	2
2.62. Versuchsanordnung	2
2.63. Versuchsanordnung	2
2.64. Versuchsanordnung	2
2.65. Versuchsanordnung	2
2.66. Versuchsanordnung	2
2.67. Versuchsanordnung	2
2.68. Versuchsanordnung	2
2.69. Versuchsanordnung	2
2.70. Versuchsanordnung	2
2.71. Versuchsanordnung	2
2.72. Versuchsanordnung	2
2.73. Versuchsanordnung	2
2.74. Versuchsanordnung	2
2.75. Versuchsanordnung	2
2.76. Versuchsanordnung	2
2.77. Versuchsanordnung	2
2.78. Versuchsanordnung	2
2.79. Versuchsanordnung	2
2.80. Versuchsanordnung	2
2.81. Versuchsanordnung	2
2.82. Versuchsanordnung	2
2.83. Versuchsanordnung	2
2.84. Versuchsanordnung	2
2.85. Versuchsanordnung	2
2.86. Versuchsanordnung	2
2.87. Versuchsanordnung	2
2.88. Versuchsanordnung	2
2.89. Versuchsanordnung	2
2.90. Versuchsanordnung	2
2.91. Versuchsanordnung	2
2.92. Versuchsanordnung	2
2.93. Versuchsanordnung	2
2.94. Versuchsanordnung	2
2.95. Versuchsanordnung	2
2.96. Versuchsanordnung	2
2.97. Versuchsanordnung	2
2.98. Versuchsanordnung	2
2.99. Versuchsanordnung	2
2.100. Versuchsanordnung	2

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Ziel der Arbeit	16
3. Material und Methodik	18
3.1. Material	18
3.1.1. Versuchstiere	18
3.1.2. Versuchsmaterial	18
3.1.3. Reagentien	18
3.2. Experimentelle Modelle	19
3.2.1. Standardisierung der Versuche	19
3.2.2. Anästhesie der Ratten	19
3.2.3. Immobilisierung von Ratten	19
3.2.4. Präparieren der Rattenmägen	21
3.2.4.1. Zählen der hämorrhagischen Erosionen	21
3.2.4.2. Vorbereitung der Auswertung über die Richtigkeit in der Beurteilung von Erosionen des Drüsenmagens der Ratte	21
3.2.4.3. Anfertigen von histolog. Schnitten des Rattenmagens	22
3.2.4.4. Hämatoxylin-Eosin-Färbung	22
3.3. Bestimmung des Histamingehaltes der Rattenmägen	22
3.3.1. Die Isolierung von Histamin aus den Rattenmägen	22
3.3.2. Ionenaustauschchromatographie am Dowex	23
3.3.3. Die fluorometrische Bestimmung des Histamins	23
3.4. Die Adaptation an Restraint bei der Ratte	23
3.5. Statistik	24
4. Ergebnisse	26
4.1. Korrelation zwischen mikroskopischer und makroskopischer Diagnostik von Magen-erosionen bei der weiblichen Ratte	26
4.2. Standardisierung der Versuchsdurchführung	26

		Seite
4. 3.	Entwicklung von Magenläsionen in Abhängigkeit zu der Streßdauer	29
4. 4.	Histamingehalt des Magens von fastenden und gestreßten Ratten während einer Streßdauer von 30 Stunden	32
4. 5.	Adaptation an Immobilisationsrestraint	34
4. 5. 1.	Das Verhalten der Ratten während der Adaptationsversuche	36
5.	Diskussion	41
6.	Zusammenfassung	48
7.	Literatur	50

1. EINLEITUNG

Die akute Magenläsion ist ein seit mehr als hundert Jahren bekanntes Krankheitsbild, Bereits 1823 beschrieb der schottische Arzt J. SWAN das Auftreten von Magengeschwüren bei einem Patienten mit schweren Verbrennungen. 1842 war es CURLING, der zwischen Verbrennung und akuten gastro-duodenalen Läsionen einen Zusammenhang sah.

Th. BILLROTH berichtete 1867, daß nach Septikämie blutende Duodenalgeschwüre auftraten. Im Jahre 1932 war es CUSHING, der das Auftreten von akuten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren nach neurochirurgischen Operationen fand.

Den Namen "Stressulcus" erhielt die akute Blutung erst in neuerer Zeit, vor allem durch die Untersuchungen von SELYE (1948), in denen die Entstehung akuter Magenulcera in seinem Adaptations-Syndrom einen wichtigen Platz einnimmt. Dieses Adaptations-Syndrom hat die Suche nach pathogenetischen Faktoren der akuten Blutung stimuliert. Seit seinen Untersuchungen ist bekannt, daß die gastro-intestinalen Erosionen eines der wichtigsten Anzeichen einer Stress-Situation sind.

Aus der Klinik ist bekannt, daß die sogenannten "Stressulcera" nach Verbrennungen, ausgedehnten chirurgischen Eingriffen, bei respiratorischer und cardialer Insuffizienz, nach Sepsis, Peritonitis, Tetanus, Hirntrauma, nach Unfällen, nach Transplantationen, Kälteschäden u. a. (Tab. 1) beobachtet werden.

Das akute Magengeschwür kann innerhalb von wenigen Stunden entstehen, wie GOODMAN und OSBURNE (1972) am Schwein gastroskopisch nachweisen konnten.

Dies richtet sich natürlich nach der Stressdauer, bzw. der Ausbreitung der Grundkrankheit. Im makroskopischen Bild (Abb. 1) erscheint das akute Ulcus als scharf ausgestanzter Defekt der Magenschleimhaut, der mit Blutkoagel ausgefüllt ist.

-
- | | |
|---------------------------|--|
| 1. Trauma : | (Operation, Verbrennung, Kälteschaden, Polytraumatisation, postoperative Zustände, Transplantation) |
| 2. Interne Erkrankungen : | (Sepsis, Pneumonie, Schock, Ateminsuffizienz, Leberversagen, akute Anurie, Myocardinfarkt, Intoxikation) |
| 3. Affektionen des ZNS : | (Tumoren, cerebro-vasculäre Erkrankung, Bulbär-Poliomyelitis, Hydrocephalus, Schädeltrauma) |
| 4. Psychische Belastungen | |
-

Tab. 1 :

Belastungen, die zur Ausbildung von akuten Läsionen führen können.

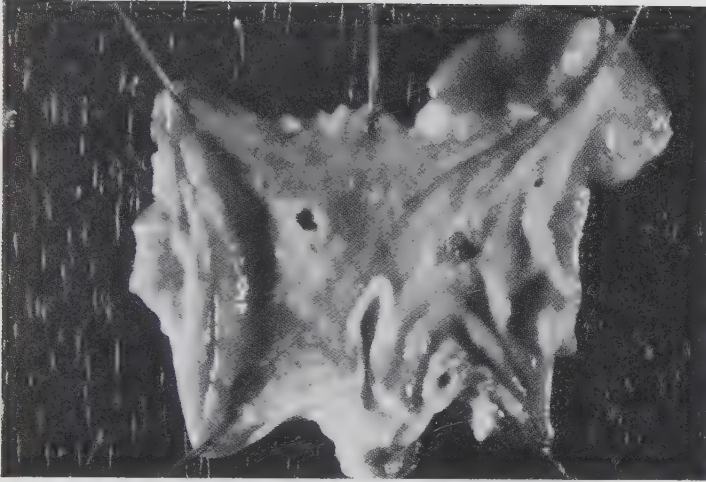


Abb. 1 :

Makroskopisches Bild akuter Ulcera der Magenschleimhaut,
die als ausgestanzte Defekte der Magenmukosa imponieren.

Wie aus der nächsten Abbildung (Abb. 2) zu erkennen ist, beschränkt sich das akute Ulcus im histologischen Schnitt nur auf die Mucosa der Schleimhaut; es ist bei jeder Spezies gleich. Man sieht deutlich gefüllte Blutkapillaren, ein Einbluten in die Umgebung, dann ein beginnendes interstitielles Ödem, apikal entsteht ein Verlust von Oberflächenepithelien und es beginnt eine geringgradige Infiltration von Granulocysten.

Da die hämorrhagische Erosion nie in die Muscularis mucosae durchdringt, verheilt das akute Ulcus ohne Narbenbildung. Somit bleibt es klinisch meist schmerzfrei. Diagnostisch ist weiterhin die fehlende Ulkusanamnese kennzeichnend, das Auftreten mehrerer Geschwüre und wie man weiß, die akuten Komplikationen in Form von lebensbedrohlichen Blutungen. Bis heute versagen sowohl die konservative als auch die chirurgische Behandlung.

Die konservativen Maßnahmen reichen von der Behandlung des Schocks, über Gabe von Infusionen und Transfusionen, die Koagulation mittels Laserstrahl, lokale Anwendungen, wie Spülung des Magens mittels Eiswasser und die Gabe von Medikamenten. Hier seien unter der Vielzahl von Medikamenten die Histidindecaboxylaseblocker, wie z. B. das (+)-Catechin als auch die H_2 -Rezeptorantagonisten, wie z. B. Methamid und Cimetidin angeführt.

Die chirurgischen Maßnahmen reichen von der lokalen Umstechung über die Vagotomie bis zur totalen Gastrektomie. Leider ist gegenwärtig die Letalität dieser Erkrankung immerhin noch 70 %.

Um den pathologischen Mechanismus des Streßulkus aufklären zu können, mußte zuerst ein experimentelles Modell zur Erzeugung der Streßläsionen entwickelt werden.

Bei der Ratte lassen sich Streßulzera auf verschiedene Art und Weise erzeugen.

1. Durch Zwangshaltung in verschiedenen Modellen (SINGH 1967 a und 1967 b), wie z. B. mittels Pflaster, Netz, Zylinder und Gips (Abb. 3, 4, 5, 6, 7, 8).

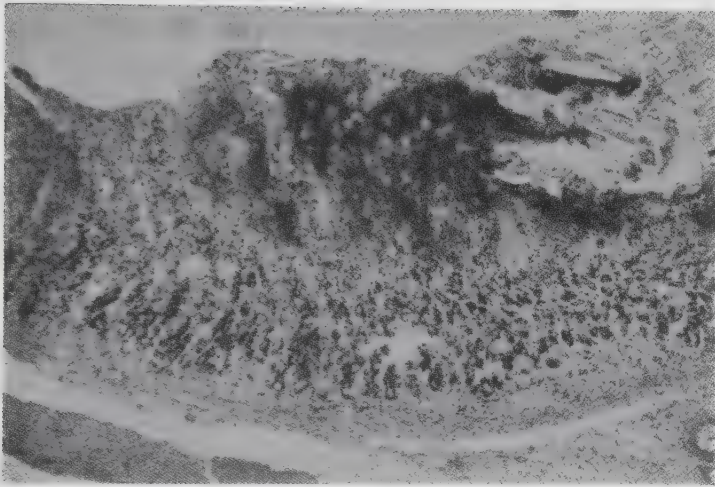


Abb. 2 :

Akutes Ulkus im histologischen Schnitt. Deutliche Blutung in die Schleimhaut. Dehiscenz einzelner Mukosateile apikal.

2. Durch Kälte (ROSENBERG 1967), (Kühlraum und Schwimmversuche) (PFEIFFER 1971)
3. Durch Pharmaka, wie z. B. Polymyxin B (MORENO et al. 1962) Reserpin (KIM and SHORE 1963; RÄSÄNEN 1966; SAWRY, J. and SAWRY, W. 1964); Salizylatin, Phenylbutazon (DASCALASKIS 1956, BONFILS, 1958), Butazolidin (DASCALASKIS 1966); Serotonin (NIKODIJEVIC and VANOVA 1960); Cortison (BONFILS 1957, MORENO und BONFILS 1962) und Histamin (EAGLETON a. WATT 1971, WATT 1963, HAY et al. 1942).
4. Durch operative Methoden (SHAY et al. 1945, SKORYNA et al. 1971)
5. Psychische Methoden wie Elektroschock (ROSENBERG 1967)

Aus der Fülle dieser Möglichkeiten wählten wir den Stress der Immobilisation und die Methode des Eingipsens (Abb. 8). Ein großer Vorteil dieser Immobilisationsmethode ist es, daß die Gipsmanschette körpergerecht geformt werden konnte, ohne Schmerzen bei den Tieren zu erzeugen. Die Bewegung wurde optimal eingeschränkt, ohne die Atmung zu behindern und ohne Verletzungen zu erzeugen, da der Gipspanzer innen durch synthetische Watte gepolstert wurde.

Es hatte sich aus vielen Vorversuchen gezeigt, daß dieser Stressor die beste Reproduzierbarkeit erbrachte. Die Immobilisation stellte einen so starken Stressor dar, daß nach entsprechender Dauer zahlreiche Magenerosionen beobachtet werden konnten.

Inwieweit dieser Restraint auf das menschliche Krankheitsbild übertragen werden kann, inwieweit durch mangelnde körperliche Bewegung, z. B. im Krankenbett ein erhöhtes Risiko für die Entstehung akuter Ulzerationen herbeigeführt werden kann, dies bedarf weiterer Untersuchungen und Klärungen.

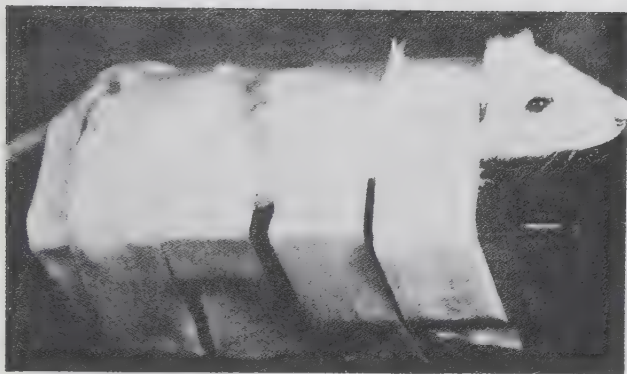


Abb. 3 :

Fesselung der Ratte mit einzelnen Pflasterstreifen.

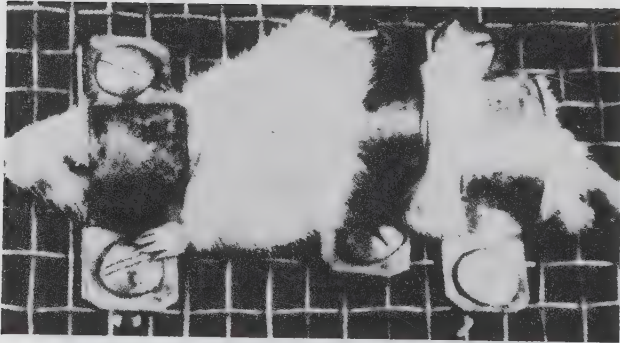


Abb. 4 :

Fesselung einzelner Körperteile der Ratte durch Metallklemmen.

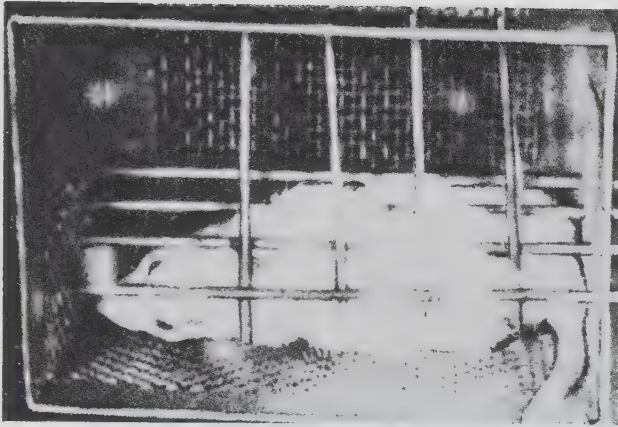


Abb. 5 :

Bewegungseinschränkung der Ratte durch Eisenstäbe, die durch ein Drahtgitter gesteckt werden. Einzelne Körperteile können frei bewegt werden.

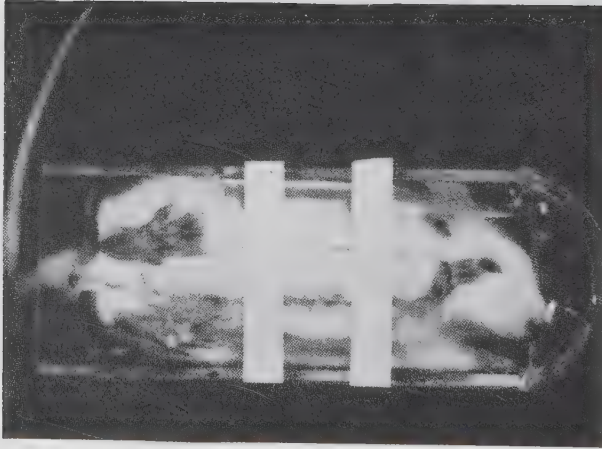


Abb. 6 :

Einengung der Ratte durch eine Plastikhülle.

Die Abb. 3 - 6 zeigen verschiedene Immobilisationsmodelle, die der Arbeit von SINGH (1967) entnommen wurden. Mit zunehmender Stressintensität konnte auch eine Steigung der Ulcusrate pro Rattenmagen erzielt werden, jedoch wurde nur eine Incidenz von bis 60 % erreicht.

Inwieweit hier eine Kombination von verschiedenen Stressoren vorliegt (Immobilisation, Schmerz, Hypoxie)(Abb. 6) kann nur erahnt werden.

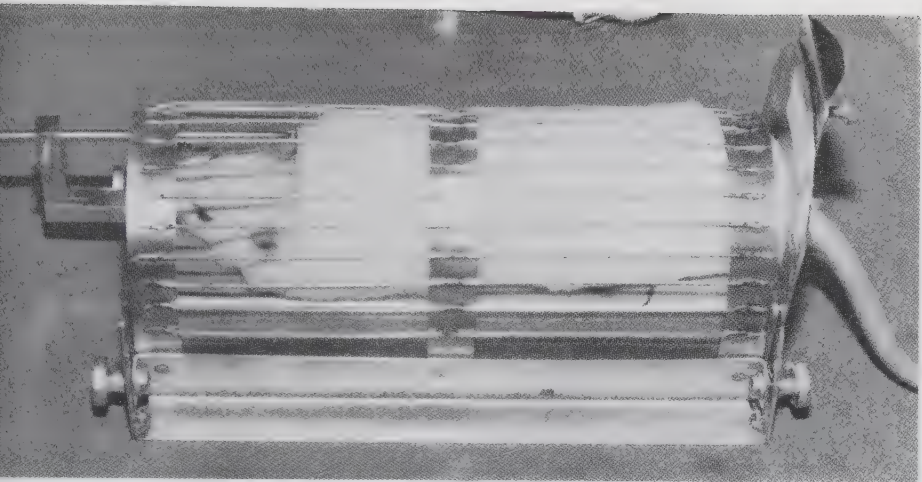


Abb. 7 :

Immobilisation im Metallkäfig, der uns nach unseren Vorstellungen von der Fa. Süsse & Schmidt angefertigt wurde.

In Vorversuchen wurden mit diesem Modell im Vergleich zu den gipsgestressten Tieren wesentlich weniger Ulzera erzeugt. Heute dienen diese Käfige zur schnellen i. v. Applikation von Medikamenten in die Schwanzvene der Ratte.

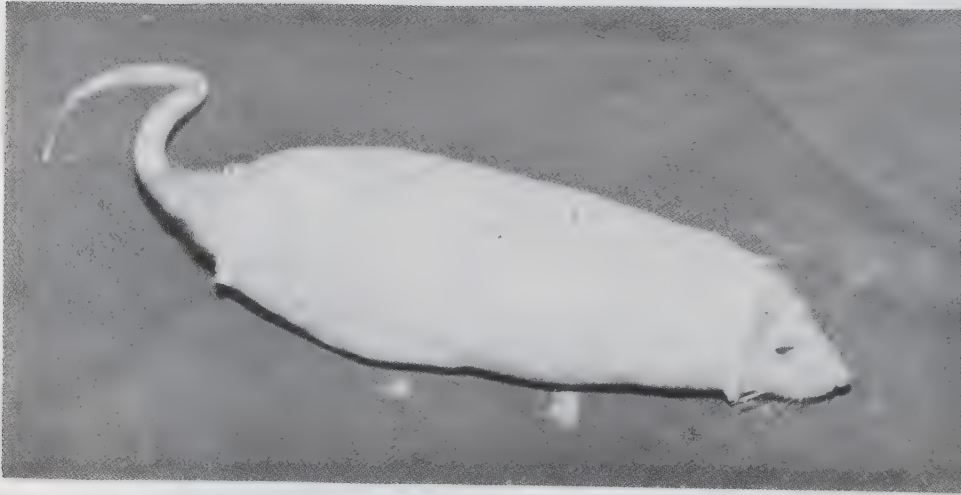


Abb. 8 :

Das von uns gewählte Modell zur Immobilisation der Ratte durch eine Gipsmanschette. Die Gipshülle kann dem Körper der Ratte genau angepaßt werden und garantiert eine schmerzfreie Bewegungsunfähigkeit.

Wie schon erwähnt, sind die pathophysiologischen Zustände, wie Operationen, Entzündungen und andere Ursachen für die Entstehung von hämorrhagischen Erosionen verantwortlich. Sie stellen in unserem System der Adaptation die Stressoren dar. Im Sinne der Adaptationsforschung stellt aber das Streßulcus eine Dysadaptation, einen fehlgeschlagenen Adaptationsversuch bzw. das Überspielen einer Adaptation durch einen wirkenden Stressor dar. Welche dieser 3 Möglichkeiten zutreffend ist, muß noch gefunden werden.

Von Wichtigkeit ist es herauszufinden, inwieweit durch Training mit geringen Stressorqualitäten (Minimalstresse) Tiere an einen Hauptstressor so gewöhnt werden können, daß er nicht mehr zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung führen kann.

Nach Einwirkung der vom Organismus als stark und übermächtig empfundenen Stressoren kann eine akute Blutung wahrscheinlich unter Mitwirkung folgender Faktoren entstehen :

a. Erhöhter Vagustonus

Bei Eingriffen am Gehirn oder bei Erkrankung des zentralen Nervensystems durch Reizung von Vaguszentren im Hypothalamus kommt es zur Stimulierung der Säure und der Pepsinsekretion des Magens. Durch anticholinerge Substanzen kann das Auftreten der Streßulcera teilweise verhindert werden (BONFILS and LAMBLING, 1957), BRODIE and HANSON (1960), ROSENBERG (1967). Auch hatte die Vagotomie in der Verhinderung von akuten Blutungen teilweise Erfolg. SUNDELL u. TIERS (1956). GÖKSEN and HARDY (1968). SCHUMPELIK und PASCHEN (1974).

b. Erhöhter Sympathikotonus

Die Ergebnisse von EMÄS (1964) und DJAHANGUIRI et al. (1967) zeigten, daß durch Gabe von Alphamethyl dopa und Guanethidin die

Entstehung von akuten Blutungen weitgehend verhindert werden konnte.

c. Vermehrte Freisetzung von ACTH und Glucocorticoiden

GRAY et al. (1969), RÄSÄNEN (1960) zeigten, daß ACTH und Cortison (COOKE, 1967) die Magensekretion steigerten. Diese Stimulation konnte nicht durch den Vagus beeinflusst werden. Der Stressor wirkte also über sensible Fasern auf den Hypothalamus. Auf humoralem Wege kam es zu einer Reizung des Hypophysenvorderlappens und damit zur Freisetzung von ACTH. Dies führte zu einer Erhöhung der Glucocorticoidkonzentration im Blut, die ähnliche hohe Werte wie bei der Verabreichung von Steroiden erreichte.

d. Histaminfreisetzung und induktive Neubildung von Histamin

Die eben genannten Mechanismen konnten zwei Faktoren jedoch nicht zufriedenstellend erklären. Einmal die Steigerung der Magensekretion nach Cortison. Nach COOKE (1967) müßte ein lokaler Faktor, wie z. B. ein Enzym gesucht werden, das die Steigerung der Magensaftsekretion auch nach Corticoiden erklären könnte. Dieses Enzym wäre z. B. die Histidindecaboxylase des Magens, die Histidin zu Histamin und CO_2 umsetzt. SCHAYER (1956) fand bei der Ratte die Aktivität der Histidindecaboxylase des Magens durch Glucocorticoide auf das drei- bis sechsfache gesteigert. Dies könnte dafür sprechen, daß eine Beteiligung des Histamin-Histidindecaboxylasesystems bei der Entstehung von akuten Erosionen mitbeteiligt ist. Die Ausscheidung von Histamin im Urin nahm nach Verabreichung von Glucocorticoiden bei der Ratte, bei der Maus und beim Menschen zu, was für eine gesteigerte Histaminbildung in vivo sprach. SCHWARTZ et al. (1966) sowie TELFORD und WEST (1961) fanden nach Streß durch Kälte oder Immobilisation von Tieren ebenfalls eine auf das mehrfache der Norm erhöhte Histidindecaboxylaseaktivität.

Der zweite Faktor, der durch die ersten drei Mechanismen nicht zufriedenstellend erklärt werden konnte, waren die Durchblutungsstörungen der Magenschleimhaut. Nach Streß durch Immobilisation fand sich eine starke Blutfülle der Kapillaren in den oberen Schleimhautschichten des Magens und eine erhöhte Permeabilität der Kapillarwände mit Hämorrhagien. GUTH u. HALL (1966) und GUTH und KOZBUR (1968 und 1969) sahen nach Streß durch Immobilisation bei den Versuchstieren eine Degranulation von Mastzellen, die zu einer Freisetzung von Histamin in den oberflächlichen Schichten der Magenschleimhaut führte.

Hier könnte Histamin der klärende Faktor sein, da Histamin die präkapillären Sphinkter erweitert und die Gefäßpermeabilität erhöht. Es galt die Mechanismen der Stressulcusbildung zu studieren.

2. ZIEL DER ARBEIT

Die akute hämorrhagische Erosion mit Blutung kann beim Menschen eine lebensbedrohliche Situation herbeiführen. Diese pathophysiologischen Zustände können nach Operationen, Entzündungen, nach Traumata und nach künstlicher Beatmung auftreten. Da bis zum heutigen Tage keine konservative Behandlung und keine chirurgische Maßnahme einen sichtbaren Erfolg bringen, wurde versucht, dieses akute Krankheitsbild im Tierexperiment hervorzurufen.

1. In langwierigen Vorversuchen wurde ein Modell entwickelt, um bei der weiblichen Ratte akute Magenerosionen zu erzeugen. Der von uns benutzte Gipsanalyzer stellte für die Tiere den geeigneten Stressor dar.
2. In einer Dosiswirkungskurve wurde der optimale Zeitpunkt der maximalen Streßwirkung ermittelt. Die Methode wurde so standardisiert, daß die einzelnen Werte gut reproduzierbar wurden.
3. Mit der Zusammenlegung von mehreren Rattenmägen zu einem Wert sollte ein geringerer Variationskoeffizient und evtl. auch eine geringere Streuung erreicht werden.
4. In einem Vorversuch wurde die Korrelation zwischen makroskopischer und histologischer Auswertungen der einzelnen Magenerosionen aufgestellt. Es sollte sichergestellt werden, daß es sich bei makroskopischer Erosion auch histologisch um einen Schleimhautdefekt handelt.
5. Da nach Streß durch Immobilisation eine deutliche Blutfülle der Kapillaren in der Magenschleimhaut zu finden war, ebenfalls

eine erhöhte Permeabilität der Kapillarwände, wurde dem Histamin eine Mitbeteiligung an der Streßulkuspathogenese zugesprochen. In 5 großen Serien zu je 160 Tieren wurde der Histamingehalt des Magens bei der weiblichen Ratte während eines 30-Stunden-Immobilisationsstreßverlaufes gemessen.

6. Die Immobilisation durch Gipsmanschette stellte für die Ratte einen so starken Stressor dar, daß es zu zahlreichen Läsionen der Magenschleimhaut kam, begleitet von starken Blutungen, so daß die Tiere in einen für sie lebensbedrohlichen Zustand kamen. Es galt herauszufinden, inwieweit durch Training mit geringeren Stressorintensitäten (Minimalstress) es möglich war, die Tiere so an den Streß zu adaptieren, daß sie nach Gabe des Maximalstresses keine Ulzera mehr zeigten.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Material

3.1.1. Versuchstiere

Für alle Versuche wurden ausschließlich weibliche Ratten vom Stamm Ivanovas SIV 50 (200 - 230 g) verwendet (Sprague-Dawley-Tiere).

3.1.2. Versuchsmaterial

Gipsbinden, Biplatrix^R, Beiersdorf. 3 m lang, 10 cm breit.

Synthetische Watte, Rolta^R (Hartmann)

Korkplatten, 2 mm Dicke.

Lupe, 4-fache Vergrößerung.

Stereomikroskop, FG II, für Auflichtmikroskopie, bis zu 30-facher Vergrößerung (10 x 16 mm, 20 x 11 mm, 30 x 8 mm).

(Fa. Leitz, Wetzlar).

3.1.3. Reagenzien

Histamindihydrochlorid Puriss.

o-Phthaldialdehyd (umkristallisiert in Petroläther), Siedepunkt 40 - 70 Grad C (Fluka, Budes).

Methanol, anorganische Säuren und Basen als Uvasol^R (Merck, Darmstadt).

Dowex 50 WX 8, H⁺ 200 - 400 Mesh (Serva, Heidelberg).

Entellan, Formalin, Kanadabalsam, Cedax, Trichloressigsäure, Sublimat, Chloroform, Eisessig, Eosin (Merck, Darmstadt).

Wenn nicht anders vermerkt, wurde nur doppelt destilliertes Wasser verwendet.

Trispuffer für biochemische Bestimmungen (Boehringer & Söhne, Mannheim).

Haemalaun (Klinikapotheke).

3.2. Experimentelle Modelle

3.2.1. Standardisierung der Versuche :

Alle Ratten wurden nach dem Versand (ungefähr 1 Tag Bahnfahrt) 7 Tage an die neue Umgebung gewöhnt. Um möglichst konstante Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurde der Versuch immer von denselben Personen in einem abgetrennten Raum durchgeführt. Es wurden immer dieselben Versuchszeiten eingehalten, dieselben Käfige genommen, wobei jeweils 5 Tiere in einem Käfig gehalten wurden. Auf konstante Raumtemperatur (22 - 24 Grad C) wurde geachtet. Die Tiere hatten größtmögliche Ruhe. Die Säuberung der Käfige und des Raumes wurde nur während der Fütterung vollzogen. Als Futter bekamen die Tiere Altromin. Der Futterwechsel wurde immer zu den selben Zeiten vollzogen (Tab. 2). 24 Stunden vor jedem Versuch wurde den Ratten das Futter entzogen.

3.2.2. Anästhesie der Ratten

Jede Ratte wurde aus ihrem Käfig in einen großen Glaszylinder gesetzt, der am Boden mit äthergetränktem Zellstoff ausgekleidet war. Das Verhalten der Tiere wurde genau beobachtet und sie wurden beim ersten Taumeln und Hinfallen sofort herausgenommen.

3.2.3. Immobilisierung von Ratten

Die mit Äther narkotisierten Ratten wurden mit synthetischer Watte 3 x umwickelt, indem Vorderpfoten und Hinterpfoten an die Bauchwand gepreßt wurden. Daraufhin wurden die Tiere in einer 10 cm breiten und 150 cm langen (die halbe originale Gipsrolle) eingewickelt. Diese Gipsrolle wurde in ein Wasserbecken von konstant 45 Grad C Wassertemperatur getaucht und dann auf die synthetische Watte um das Tier gewickelt. Der feuchte Gipsumschlag wurde auf die Körperoberfläche modelliert. Man wartete solange, bis der Gips erhärtet war und legte dann das eingegipste Tier zurück in seinen nummerierten Käfig, für die vorgesehene Streßdauerzeit.

Standardisierte Vorbereitung der Tiere

Adaptation an die Umgebung für eine Woche. In jedem Käfig befanden sich 5 Tiere. Standardisierung der Fütterung (Zeit, Futter). Futterentzug 24 Stunden vor Versuchsbeginn. Versuchsbeginn täglich zur gleichen Zeit.

Standardisierung der Umgebung

Ruhiger Raum, kein Zugang für fremde Personen.
Konstante Temperatur und Feuchtigkeit. Tageslicht.

Standardisierte Versuchsdurchführung für jeden einzelnen Versuch

Gut aufeinander eingespieltes Mitarbeiterteam.
Standardisierte Anaesthesie (Äther). Standardisierte Länge und Breite der Gipsbinden. Synthetische Watte für den primären Restraint. Die eingegipsten Ratten wurden solange in der Hand gehalten, bis die Gipsmanschette fest war.

Auswertung:

- Öffnung der Gipsmanschette mit einer Säge, nachdem die Tiere durch Schlag auf den Kopf getötet wurden.
- Zählung der Läsionen mit Hilfe einer Lupe.
- Histologische Untersuchung in zweifelhaften Fällen.
- Mittelwerte von 5 Tieren.

Tab. 2 :

Prinzipien der Standardisierung der experimentellen Versuchsdurchführung zur Erzeugung hämorrhagischer Magenerosionen und Auswertung bei der weiblichen Ratte.

3.2.4. Präparieren der Rattenmägen

Nach Beendigung des Stresses wurden die Tiere durch Schlag auf den Kopf getötet, der Gipspanzer zersägt und die Bauchhaut der Tiere aufgeschnitten, der Magen herausgenommen und an der großen Kurvatur eröffnet. Daraufhin wurden die Mägen mit einem kochsalz-getränkten Tupfer vorsichtig abgetupft und mittels Stecknadeln auf eine Korkplatte gespannt.

3.2.4.1. Zählen der hämorrhagischen Erosionen

Die Läsionen wurden von 2 unabhängigen Personen gezählt, die nicht die Vorbehandlung der Tiere kannten. Als Hilfsmittel wurde eine Lupe bzw. ein Stereomikroskop (bis zu 30-facher Vergrößerung) benutzt, um so eine möglichst genaue Zählung der Erosion zu gewährleisten.

3.2.4.2. Vorbereitung der Auswertung über die Richtigkeit in der Beurteilung von Erosionen des Drüsenmagens der Ratte

Die wichtige Frage, die wir uns zu Beginn unserer Experimente stellten war : Sind alle makroskopisch gezählten Erosionen wirklich Blutungen der Schleimhaut oder handelt es sich gar um Artefakte oder sonstige Veränderungen der Schleimhautoberfläche. Um eine präzise Beurteilung der am Magen hervorgerufenen Veränderungen durchzuführen, führten wir einmal makroskopische und lupenmikroskopische Zählungen durch und zum anderen wurde jeder Magen daraufhin histologisch untersucht.

Die makroskopischen Betrachtungen der Erosionen wurden von zwei unabhängigen Betrachtern durchgeführt. Von jedem Magen wurde zuerst eine Zeichnung auf ein nummeriertes Blatt angefertigt, in welche Erosionen mit einem Farbstift eingetragen wurden. Um den Magen histologisch aufarbeiten zu können, mußte man ihn, wie schon unter Methodik angegeben, in mehrere Längsschnitte zerteilen. Die histologisch gefundenen Ulcera wurden mit einer anderen Farbe in die Zeichnung eingetragen. So ließ sich sehr leicht eine Übereinstimmung feststellen.

3.2.4.3. Anfertigen von histologischen Schnitten des Rattenmagens

In dieser Vorversuchsserie wurde jeder entnommene Magen auf eine Korkplatte gespannt. Der Magen wurde in 4 - 5 Längsschnitte zerteilt. Die 5 - 6 entstandenen schmalen Streifen wurden mit einem Faden am oberen Ende des Magens zusammengebunden, damit sie nach der Entwässerung im Autotechnikon wieder in die gleiche Reihenfolge gelegt werden konnten. Die Einzelstreifen des Magens wurden gekantet und in Paraffin eingebettet. Es wurden nun von jedem Block Stufenschnitte angefertigt in einer Schnittdicke von 100 μ und dann angefärbt.

3.2.4.4. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (ROMEIS, 1968)

Nach dem Fixieren der Organstücke in Formalin wurden die ungefähr 5 - 7 μ dicken Schnitte nach der Entparaffinierung für 10 Minuten in Hämatoxylinlösung belassen. Dann wurden sie gründlich mit Leitungswasser gespült. Als nächster Schritt folgte die mäßige Überfärbung mit einer 0,1 %igen wässrigen Lösung von Eosin und zwar für 60 Sekunden. Die Schnitte wurden in destilliertem Wasser abgespült. Der nächste Schritt war die 3-minütige Differenzierung in der absteigenden Alkoholreihe, zuerst der 70 %ige, dann der 96 %ige und zum Schluß der absolute Alkohol. In jedem dieser Alkohole wurden die Schnitte für 3 Minuten belassen. Es folgte das Eindecken der Schnitte mit Entellan.

3.3. Bestimmung des Histamingehaltes der Rattenmägen

In einer weiteren Versuchsserie wurde während einer Streßdauer von 30 Stunden im Abstand von 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 30 Stunden Streßdauer der Histamingehalt der Rattenmägen bestimmt.

3.3.1. Die Isolierung von Histamin aus den Rattenmägen

Um die Extraktion von Histamin aus den Rattenmägen zur fluorometrischen Bestimmung durchzuführen, wurde jeder Magen gewogen und mit 9 Teilen 0,4 M HClO_4 mit dem Ultraturrax homogenisiert,

für 30 Minuten bei 4 000 G zentrifugiert. 4 ml des Überstandes wurden zur Histaminbestimmung verwendet.

3.3.2. Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50 (LORENZ et al. 1970)

Die 4 ml des Perchlorsäureüberstandes der Gewebe wurden mit 5 M NaOH und 0,1 M Natriumphosphatpuffer, pH 6,5, an der Glaselektrode auf pH 6,5 eingestellt und auf eine kleine Säule (0,3 x 2 cm) mit Dowex 50 WX 8, H^+ aufgetragen und mit 0,1 M Natriumphosphatpuffer, pH 6,5, equilibriert. Die Säulen wurden mit 5 ml 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5) 1 ml bidestilliertem Wasser und 5,0 ml 1 M HCl gewaschen. Das Histamin wurde mit 3,0 ml 4 M HCl eluiert. Die Ausbeute betrug 90 - 100 %. Variationskoeffizient 4,2 %.

3.3.3. Die fluorometrische Bestimmung

Zur fluorometrischen Bestimmung des Histamins wurde das Eluat mit einem gleichen Volumen bidestilliertem Wasser verdünnt. 1 ml dieser Lösung wurde mit 0,5 ml 5 M NaOH und 0,1 ml o-Phthal-dialdehyd-Lösung (1 % W/V) in Methanol gemischt. Nach 2 Minuten wurden 1,0 ml 1 M H_3PO_4 zugegeben und die Fluoreszenz bei $21 \pm 0,5$ Grad C in einem Zeiss-Spektrofluorometer gemessen. Anregung bei 360 nm, Emission bei 450 nm. Die Fluoreszenzintensität war der Histaminkonzentration in einem Bereich von 10 - 700 ng Histamindihydrochlorid pro ml verdünntes Eluat direkt proportional.

3.4. Adaptation an Restraint bei der Ratte (Tab. 3)

Es wurden 6 Versuche von jeweils 8 Gruppen zu 5 weiblichen Tieren durchgeführt. Alle Tiere erhielten 24 Stunden Nahrungsentzug. Die I + II Gruppen waren Kontrolltiere, die während der Streßzeit nur fasteten. Die Streßdauer (=Maximalstreß) war 20 Stunden. Die Gruppe 1 - 6 erhielt einen 1-mal bis 6-maligen Minimalstreß von 2 Stunden jeden zweiten Tag. Am 13. Tag erhielten alle Tiere ihren Maximalstreß von 20 Stunden.

Der 2-Stunden-Minimalstreß wurde deshalb gewählt, weil in Vorversuchen es sich gezeigt hatte, daß in dieser Zeit noch keine hämorrhagischen Erosionen auftreten.

3.5. Statistik

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem Student-s-t-Test für unpaare Daten und für gepaarte Daten berechnet (SNEDECOR und COCHRAN, 1967). Für die Berechnung wurde ein Olivetti-Tischcomputer (Programm 102) verwendet.

Versuchsplan :

- | | | |
|---|-------|---|
| K | I. | 7 Tage Eingewöhnung, ab. 20 Tag Futterentzug |
| K | II. | 7 Tage Eingewöhnung, ab 20. Tag Futterentzug
21. Tag 20 Std. Gips |
| | III. | 7 Tage Eingewöhnung, 19. Tag 2 Std. Gips,
20. Tag Futterentzug, 21. Tag 20 Std. Gips |
| | IV. | 7 Tage Eingewöhnung, 17., 19. Tag 2 Std. Gips,
20. Tag Futterentzug, 21. Tag 20 Std. Gips |
| | V. | 7 Tage Eingewöhnung, 15., 17., 19. Tag 2 Std. Gips,
20. Tag Futterentzug, 21. Tag 20 Std. Gips |
| | VI. | 7 Tage Eingewöhnung, 13., 15., 17., 19. Tag 2 Std. Gips,
21. Tag 20 Std. Gips |
| | VII. | 7 Tage Eingewöhnung, 11., 13., 15., 17., 19. Tag
2 Std. Gips, 20. Tag Futterentzug, 21. Tag
20 Std. Gips |
| | VIII. | 7 Tage Eingewöhnung, 9., 11., 13., 15., 17., 19. Tag
2 Std. Gips, 20. Tag Futterentzug, 21. Tag 20 Std. Gips |

Tab. 3 :

Experimentelle Durchführung eines Adaptationsversuches über einen Zeitraum von 14 Tagen. Dieser Versuchsplan dokumentiert den nahtlos zeitlichen Ablauf der Adaptationsstresse.

4. ERGEBNISSE

4.1. Korrelation zwischen mikroskopischer und makroskopischer Diagnostik von Magenerosionen bei der Ratte

In der Beurteilung von makroskopischer Zählung zu histologischer Untersuchung der Erosionen des Magens fand sich eine hoch signifikante Korrelation (Abb. 9). Aufgrund dieser Erfahrung konnte in späteren Versuchen auf die mikroskopische Untersuchung der einzelnen Mägen verzichtet werden. Nur in einzelnen zweifelhaften Befunden wurden Stichproben angefertigt, damit unsere eigene diagnostische Sicherheit bestätigt bzw. verbessert werden konnte.

Es handelt sich in diesem Versuch um die Auswertung von insgesamt 550 histologischen Schnitten.

4.2. Standardisierung der Versuchsdurchführung

Das Ziel unserer Untersuchung war, eine präzise und quantitative Methode für die Streßulkuserzeugung zu entwickeln. Einmal mußte eine standardisierte Technik entwickelt werden und zum anderen eine Standardisierung der Umgebung und des Versuchsablaufs.

Für die Messung der Präzision wurden die in der Abbildung 10 gezeigten Versuche durchgeführt. Es zeigt sich, daß die Ulcusrate pro Ratte beim einzelnen Tier trotz Standardisierung, der Variationskoeffizient pro Tier und Käfig, relativ hoch war. Mit zunehmender Anzahl der Tiere im Käfig und Ermittlung der mittleren Ulcusrate war der Variationskoeffizient nunmehr 12 % bei 5 Tieren pro Käfig. Außerdem wies dieser Variationskoeffizient eine sehr geringe Streuung von Tag zu Tag auf.

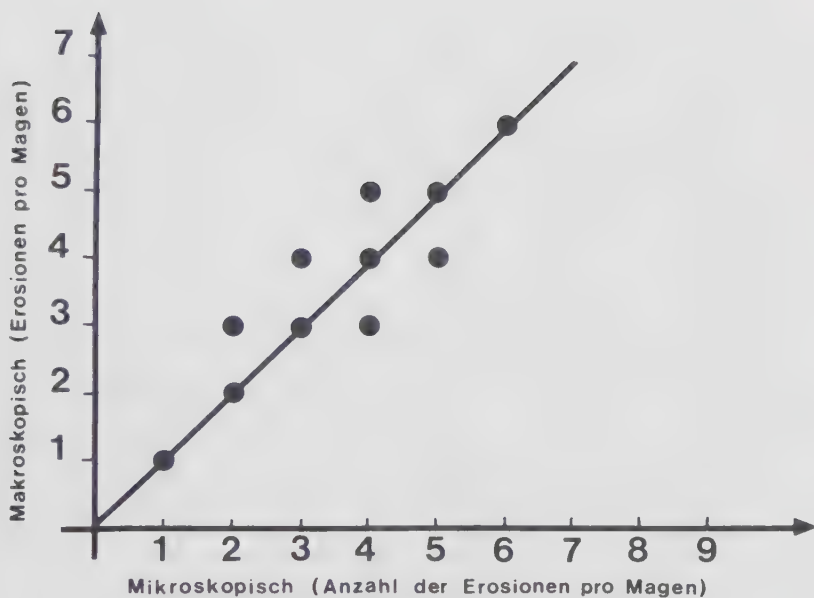


Abb. 9 :

Korrelation zwischen mikroskopischer und makroskopischer Diagnostik von hämorrhagischen Erosionen

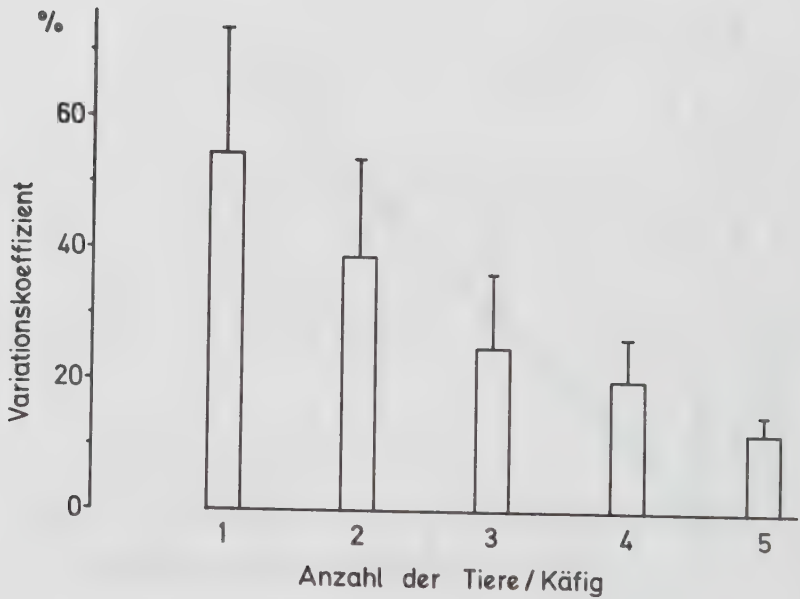


Abb. 10 :

Variationskoeffizient pro Zahl der Tiere pro Käfig.

Mit dem Zusammenzählen von 5 Mägen zu einem Ulcuswert war der VK nurmehr 12 %, Die Streuung bei diesem Wert von 5 Tieren war am niedrigsten.

In 7 Versuchen in einem Zeitraum von 4 Monaten wurden jeweils 25 Tiere einem 20-Stunden-Streß ausgesetzt. Der Variationskoeffizient beträgt wiederum nur etwa 12 %. Damit ist eine Reproduzierbarkeit von Tag zu Tag gewährleistet. Von September bis November nimmt die Ulcusquote von 6,0 auf 11,0 signifikant ($p < 0,005$) zu. (Vielleicht aufgrund jahresrhythmischer Einflüsse. Tab. 4).

4.3. Entwicklung von Magenläsionen in Abhängigkeit zu der Stressdauer

In einer weiteren Versuchsanordnung sollte die Quantifizierbarkeit des Auftretens von Magenulzera geprüft werden. Die Abhängigkeit der Ulcusrate pro Tier von der Stressdauer, gleichermaßen als Dosis, sollte ermittelt werden. Die Stresszeiten waren zwei, vier, sechs, acht, zwölf, sechzehn, zwanzig, vierundzwanzig und dreißig Stunden. Die mitgeführte Kontrollgruppe erhielt nur Futterentzug. Die Anzahl der Magenerosionen, die zu den verschiedenen Stresszeiten erhalten wurde, ist in Abbildung 11 dargestellt. Die Kurve zeigt zunächst bis zur 10. Stunde den typischen Anstieg einer Dosiswirkungskurve, die ihren maximalen Effekt etwa zur 10. Stunde hat. Von der 12. Stunde an kommt es zu einem erneuten Anstieg der mittleren Ulcusrate mit dem Gipfel bei 20 Stunden. Danach fällt die mittlere Ulcusrate bis zur 30. Stunde wieder ab und erreicht einen Wert, der mit dem Wert zur 12. Stunde übereinstimmt.

Zahl der Experimente (5 x 5 Tiere)	Datum 1974	Durchschnittliche Zahl der Magenerosionen/Tiergruppe ($\bar{x} \pm$ S.D.)	Vk. %
1.	10. Sept.	6.0 ± 0.9	15
2.	7. Okt.	7.8 ± 1.0	13
3.	24. Okt.	8.1 ± 0.9	11
4.	7. Nov.	9.2 ± 0.8	9
5.	26. Nov.	11.0 ± 1.3	12
6.	6. Dez.	4.5 ± 0.6	13
7.	18. Dez.	7.6 ± 1.1	14
$\bar{x} \pm$ S.D.		7.7 ± 0.9	12.4 ± 2.0

Tab. 4 :

Variationskoeffizient von Tag zu Tag für die durchschnittliche Zahl der Magenerosionen pro Tiergruppe (5 x 5 Tiere) nach 20 Stunden Restraint bei der weiblichen Ratte.

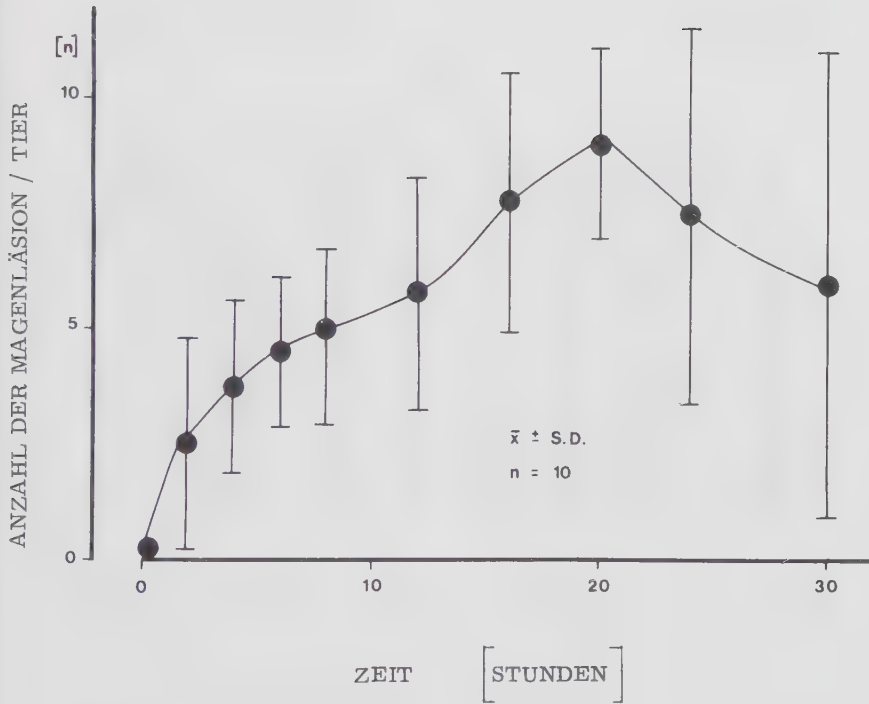


Abb. 11 :

Dosiswirkungskurve.

Entwicklung der hämorrhagischen Magenerosionen in
Beziehung zur Dauer des Restraints.

In dieser Abbildung ist weiterhin die große Streuung auffallend, besonders am Anfang und am Ende der Versuchszeiten. Die Streuung ist bei 6 und 8, aber auch bei 20 Stunden sehr viel geringer, während sie zur 30. Stunde die größten Schwankungen aufweist.

4.4. Der Histamingehalt des Drüsenmagens von fastenden und gestreßten Ratten während einer Streßdauer von 30 Stunden

Gemäß der Versuchsanordnung zur Erstellung einer Dosiswirkungskurve der Ulkulentstehung von 2 - 30 Stunden, wurde über diesen Zeitabschnitt der Histamingehalt des gesamten Drüsenmagens gemessen.

Der Histamingehalt des Drüsenmagens blieb bei den Kontrolltieren, die lediglich fasteten, über die Versuchszeit von 30 Stunden nicht konstant, sondern zeigte eine angedeutete tagesrhythmische Schwankung (Abb. 12). Das Minimum zeigte sich am Morgen, ein Maximum am Nachmittag.

Auch die immobilisierten Tiere zeigten Veränderungen des Histamingehaltes im Magen zu den verschiedenen Tageszeiten. Im Vergleich aber zu den Kontrolltieren nahm die Histaminkonzentration rascher zu und erreichte zu den Hauptaktivitätszeiten der Tiere am Nachmittag (8 - 12 und 30 Std. nach Streßbeginn) um 30 % höhere Werte. Diese Hauptaktivitätszeit war durch Fütterung in der Eingewöhnungsphase festgelegt.

Die Streßulkusbildung erreichte nach 8 Stunden halb maximale, nach 16 Stunden maximale Werte (9 hämorrhagische Läsionen pro Ratte). Danach verringerte sich die Anzahl der Erosionen wiederum und betrug nach 30 Stunden Streßdauer nurmehr 60 %. Auch zu den anderen Zeiten war der Histamingehalt der gestreßten Tiere höher als der der Normaltiere, aber diese Erhöhung war nicht signifikant.

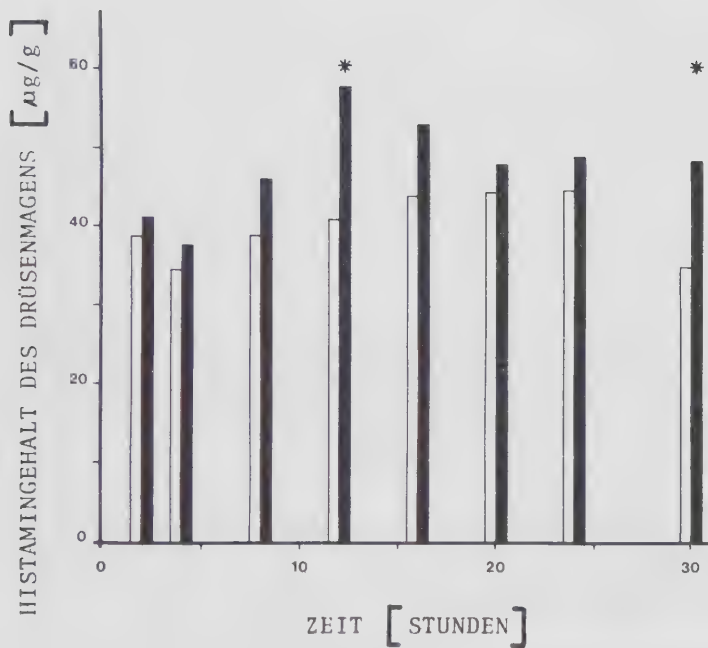


Abb. 12 :

Histamingehalt des Drüsenmagens bei fastenden und gestreßten Ratten in Relation zur Streßdauer.

4. 5. Adaptation an Immobilisationsrestraint

Analog der angegebenen Immobilisationsmethode wurden 6 Großversuche in einem Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt. In einem 14-Tage-Intervall erhielten die einzelnen Gruppen für jeweils 2 Stunden einen Minimalstreß jeden 2. Tag. Der 2-Stunden-Minimalstreß hatte sich als die günstigste Zeit aus Vorversuchen erwiesen, da in diesem Zeitraum bei den gestreßten Tieren noch keine Ulcera auftraten. Gemäß einem Versuchsplan (Tab. 3), wurden sechs Gruppen gebildet, die in zeitlich verschobenen Abständen einen Kurzzeitrestraint erhielten.

Die Tiere der Gruppe 6 waren sechsmal dem 2-Stunden-Gips-immobilisationsstreß ausgesetzt. Die nächstniedrigen Gruppen erhielten dann an den weiteren Tagen ebenfalls ihren Kurzstreß (jeweils im 2-Tage-Rhythmus), so daß am 13. Tag alle Tiere einen Maximalstreß von 20 Stunden erhielten.

Die Kontrollgruppe bekam jeweils zu den Streßzeiten nur Nahrungs-entzug, am Ende aber ebenfalls ihren Maximalstreß. Eine zweite Kontrollgruppe erhielt nur Futterentzug während der Kurzstresse und dann zum Maximalstreß.

In Abbildung 13 sind auf der Abszisse die Anzahl der Expositionen gegenüber dem 2-Stunden-Immobilisationsstreß aufgeführt. Die Ordinate enthält die Anzahl der Erosionen pro Rattenmagen, wobei der Mittelwert aus 5 Versuchen dargestellt wird.

Wie aus der Abbildung außerdem zu ersehen ist, kommt es schon nach einer zweimaligen Exposition der Tiere gegenüber Minimalstreß nach Gabe des Maximalstresses zu einer 50 %igen Abnahme der Ulcerationen pro Rattenmagen. Eine 5-malige Exposition gegenüber einem 2-Stunden-Minimalstreß genügte, um nach dem Maximalstreß keine Ulcerationen mehr entstehen zu lassen. Damit genügt ein Training von 5 - 6 Restraints, um die Tiere an den übermächtig wirkenden Stressor eines 20-Stunden-Restraints zu gewöhnen.

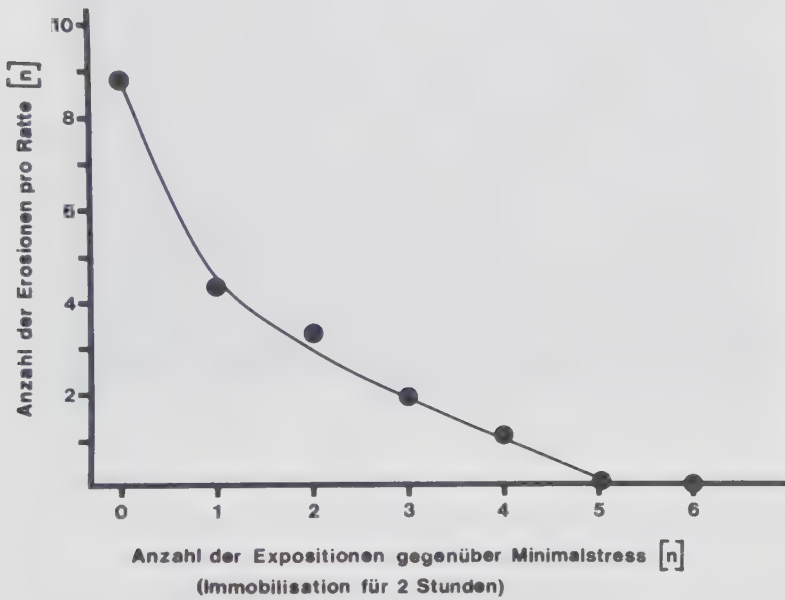


Abb. 13 :

Ulcerate pro Mägen im Verhältnis zur Anzahl der Expositionen gegenüber Minimalstress.

In Abbildung 14 sehen Sie die aufgespannten Mägen, die einen Maximalstreß von 20 Stunden erhalten haben. Nur die Mägen der Kontrollgruppe II (nur Futterentzug und Maximalstreß) zeigen deutliche Ulzerationen (Abb. 15).

Abbildung 16 zeigt Ihnen eine Gruppe mit einem 4-fachen Kurzrestraint. Hier sind schon deutlich weniger Ulzerationen zu erkennen, aber es treten immer noch vereinzelt Ulzerationen auf. In Abbildung 17 sind Rattenmägen mit sechsfacher Adaptation an Minimalstreß zu sehen und wie zu erkennen ist, zeigen die Mägen kein Ulcus mehr.

4. 5. 1. Das Verhalten der Ratten während der Adaptationsversuche

Werden Ratten zum ersten Mal eingegipst, sträuben sich natürlich die Tiere gegen diese Art Fesselung, auch wenn ihnen, worauf von uns sehr geachtet wurde, keinerlei Schmerz zugefügt wird. Der Gipspanzer wird so modelliert, daß die Tiere keine Atembehinderung haben. Während der ganzen Streßdauer aber kämpfen die Ratten, periodisch gegen ihre Zwangshaltung.

Nach einem einmaligen Kurzstreß von 2 Stunden jedoch waren die Tiere beim zweiten Eingipsen wesentlich ruhiger und blieben in den folgenden Kurzzeitrestraints ganz ruhig in ihrer Gipsmanschette liegen. Sie machten dann auch beim Ausgipsen keinerlei Anstalten, sich gegen den Befreier zu wehren.

In einem Nebenversuch konnte bewiesen werden, daß durch Mehrfachrestraint Tiere keinerlei Anstalten mehr machen, sich auszugipsen, auch wenn der Gips so locker an den Körper modelliert wird, daß die Tiere mühelos ausschlüpfen können.

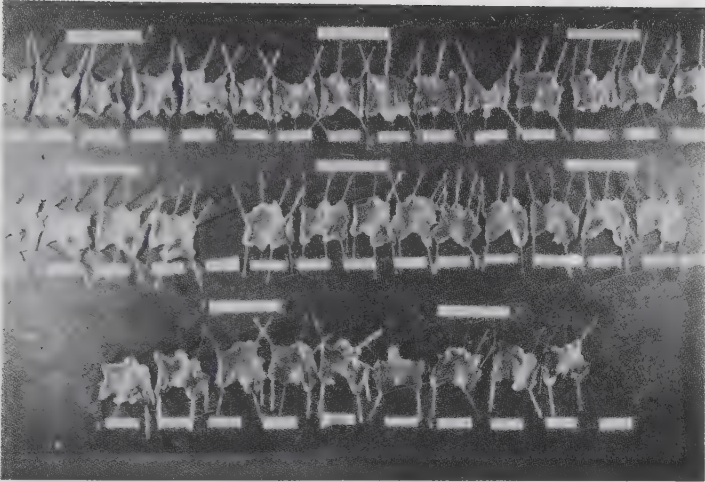


Abb. 14 :

Überblick eines gesammten Adaptationsversuches.

Alle Mägen wurden auf eine Korkplatte gespannt, um so das Zählen der Ulzera zu erleichtern.

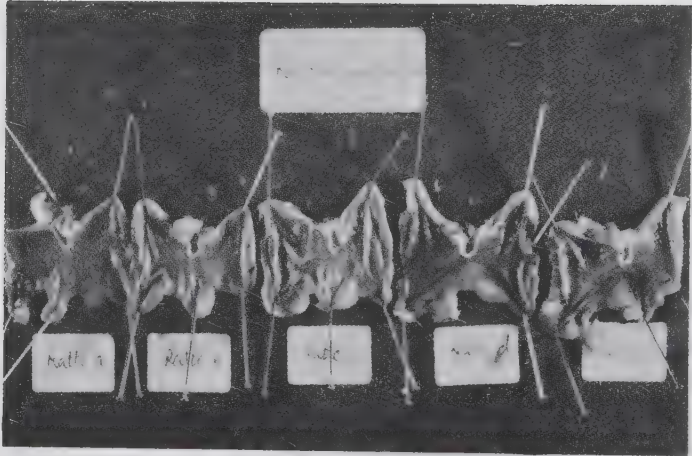


Abb. 15 :

Mägen der Tiere, die einen Maximalstreß von 20 Stunden erhalten haben. Alle Mägen zeigen deutliche Ulzerationen.

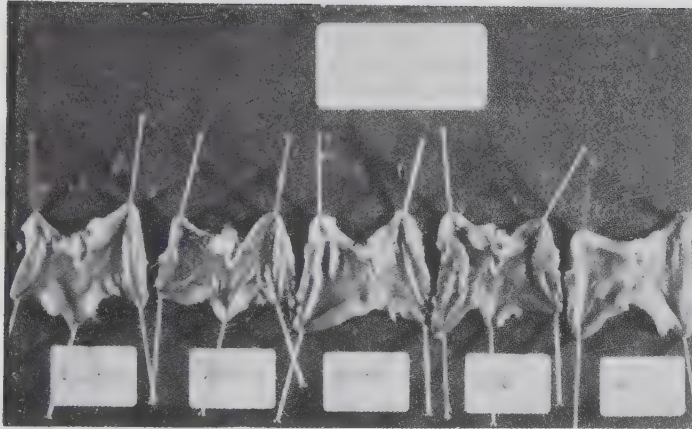


Abb. 16 :

Die Tiere dieser Gruppe erhielten einen 4-fachen 2-Stunden-Kurzrestraint, danach den Maximalstreß, es sind deutlich weniger Ulzerationen zu erkennen, als bei der Kontrollgruppe (Abb. 15).

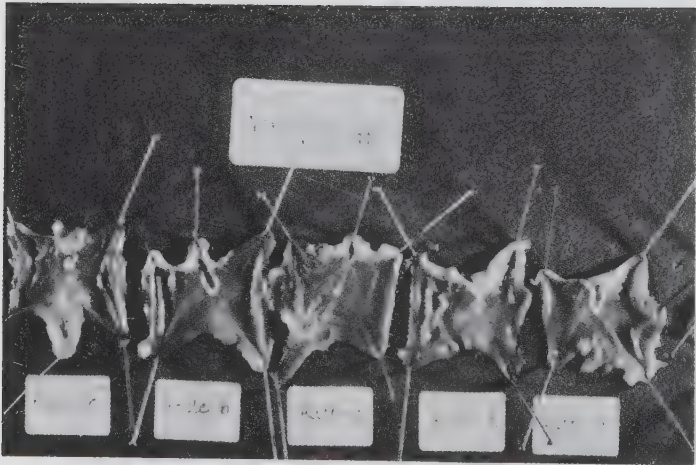


Abb. 17 :

Die Tiere dieser Gruppe waren 6-mal an einen 2 Stunden-Minimalstreß adaptiert worden. Nach Gabe des Maximalstressses zeigen sich keine hämorrhagischen Erosionen mehr.

5. DISKUSSION

Die experimentelle Erzeugung von akuten Magenläsionen ist aus der Literatur schon lange bekannt. Auf der Suche nach dem Faktor der Streßulcuse Entstehung wurden immer neue Methoden und Modelle angewandt, um hämorrhagische Läsionen bei Tieren zu erzeugen. Man fesselte Ratten mit Pflastern (SINGH, 1967), setzte Ratten in vorgeformte Plastikhülsen (BRODIE, 1962), man konstruierte ein Gestell, in das die Tiere eingezwängt und in kaltes Wasser getaucht wurden (PFEIFFER, 1971). ADER (1964) entwickelte ein Laufrad, in dem Tiere durch ständige Bewegung Streßulzera erzeugten. Auch wurden Versuche an Ratten mit Elektroschock durchgeführt (ROSENBERG, 1967). Alle diese Modelle wurden konstruiert, um bei der Ratte hämorrhagische Erosionen zu erzeugen.

Was jedoch bei der Vielzahl an Versuchsmodellen und Durchführungen bis heute vermißt wurde, sind Überlegungen zur Standardisierung zur Erzeugung von hämorrhagischen Erosionen und deren Reproduzierbarkeit.

Die erste Aufgabe, die wir in Vorversuchen klärten, war die Frage der Korrelation zwischen mikroskopischer und makroskopischer Diagnostik von Magenläsionen. Es zeigte sich, daß es zwischen makroskopischer Zählung der Ulzera und der histologischen Kontrolle keinen Unterschied gab. Damit war ein zeitraubender Faktor in der experimentellen Durchführung ausgeschlossen.

Wann eine Methode ferner dazu dienen soll in der Behandlung mit Medikamenten bei der akuten Magenblutung eine Aussage zu geben, muß gefordert werden, daß Variationskoeffizient und Streuung niedrig sind. Mit einem statistischen Trick, indem die Mägen von 5 Tieren zu einem Einzelwert zusammengefaßt wurden, war der Variationskoeffizient so niedrig (Abb. 10), daß er in der gleichen Größenordnung der Enzymteste liegt, so z. B. wie die Lactatdehydrogenase oder die Transaminasen. Außerdem war die Streuung von Tag zu Tag bei diesen Gruppen ebenfalls niedrig. Die somit erzielte Präzision mußte als ausgesprochen hoch angesehen werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor war die Abklärung der Immobilisationsdauer, für uns die Zeit, die eine Inzidenz von 100 % bei der Entstehung von Magenerosionen erreichen läßt. Mit der Aufstellung einer Dosiswirkungskurve konnte der Zeitpunkt ermittelt werden, bei dem die höchste Zahl von hämorrhagischen Läsionen pro Magen erzielt wird. Diese Zeit wurde unseren Versuchen zugrunde gelegt.

Eine präzise und quantitative Methode zur Ulkuserzeugung sollte das Ziel haben, dem Mechanismus der Streßulkusentstehung einen Schritt näherzukommen. Die Faktoren, die man bei der Entstehung des Streßulkus diskutierte, waren einmal Salzsäure, Pepsin und Histamin als sichere aggressive Faktoren (Abb. 18) ferner Magentrik, Galle und Dünndarm sowie Pankreassaft. Als defensive Faktoren Speichel, Magenschleim, intakte Mukosa, Durchblutung und normales Regenerationsvermögen der Mukosa.

Wie in der Einleitung schon angedeutet, findet sich im histologischen Schnitt der Magenschleimhaut nach Immobilisation eine starke Blutfülle der Kapillaren in den oberen Schleimhautschichten und eine erhöhte Permeabilität der Kapillarwände mit Hämorrhagien. GUTH und HALL (1966), GUTH und KOZBUR (1968, 1969), RÄSÄNEN (1960) fanden nach Streß eine Mastzelldegranulation mit Einhergehen von Histaminfreisetzung in der Magenschleimhaut. KLEIN et al. (1971) lieferten die histologischen Befunde : Nach 2 - 3 Stunden Gipsimmobilisation fand man eine Kapillar- und Oberflächenstromadilatation. Ferner eine pralle Blutfülle in den kleinen Gefäßen. Nach 3 Stunden kam es zu einer ödematösen Auflockerung und Dehiszenz des Oberflächenepithels. Es gab kleine und größere bandartige Blutungen. Apikal wurde ein Verlust von Oberflächenzellen festgestellt. Kleine Hämorrhagien fanden sich gleichzeitig im Oberflächenstroma zwischen den Drüsenschläuchen.

Aggressive Faktoren	Defensive Faktoren
<u>Sichere :</u> Salzsäure Pepsin Histamin	<u>Sichere :</u> Mund- und Bauchspeichel Magenschleim Intakte Mukosadurchblutung Normales Regenerationsvermögen der Mukosa
<u>Unsichere :</u> Magenmotorik Galle Dünndarm- und Pankreassaft	<u>Unsichere :</u> Hemmstoffe der Säuresekretion

Abb. 18 :

Pathophysiologische Faktoren der Streßulkuspathogenese

Nach 6 Stunden Immobilisation entwickelte sich eine anämische bzw. hämorrhagische Schleimhautnekrose, die sich nach 7 Stunden löst und abgestoßen wird. Damit entsteht eine flache Schleimhauterosion.

Elektronenmikroskopische Befunde des gleichen Autorenteam zeigen, daß nach einer 1-stündigen Zwangshaltung, sich an den Arteriolen der Submucosa und an den Zwischenarteriolen der muscularis mucosa, eine bis zu 3 Stunden zunehmende Kontraktion glatter Muskelfasern, sowie eine Verdickung der Endothelzellen mit häufig nahezu vollständigem Verschluß der Gefäßlichtung finden ließ.

Nach 2 - 3 Stunden kam es zur Schwellung der Endothelzellen und zu einer prallen Blutfülle. Die Erythrocyten, vereinzelt mit Thrombocyten, zeigten ein sogenanntes "Sludge-Phänomen". Eine Thrombose aber wurde in keinem der Fälle beobachtet.

Die von GUTH und RÄSÄNEN sowie KLEIN et al. aufgezeigten Befunde lassen dem Histamin eine sehr wesentliche Rolle bei der Entstehung des Streßulcus zukommen. Dies wurde ebenfalls von LORENZ und FEIFEL schon 1970 hervorgehoben. SEIDEL et al. (1973) zeigten, daß der Plasma-Histamingehalt auch nach Operationsstreß deutlich anstieg.

An Tierexperimenten untersuchten wir deshalb den Histamingehalt des Rattenmagens über eine Streßzeit von 30 Stunden. Wie aus Abbildung 12 zu ersehen ist, kam es gegenüber den Kontrolltieren zu einem signifikanten Anstieg des Histamingehaltes bei 12 und bei 30 Stunden. Aus Untersuchungen von SCHAUER, KUNZE und FEIFEL (1974) wissen wir, daß die Histidindecaboxylaseaktivität im Rattenmagen bei Immobilisation durch Gips einmal einen Gipfel nach 3 - 4 Stunden aufweist und einen weiteren deutlichen Anstieg um nahezu 200 % nach 10 - 11 Stunden. Dieser Wert stimmt mit unserem Gipfel des Histaminanstieges nach 12 Stunden sehr gut überein. Daß es nach 30 Stunden ebenfalls zu einem Anstieg des Histamingehaltes im Magen kommt, ließe sich vielleicht durch eine Wiederauffüllung der zuvor erst entleerten Histaminspeicher erklären.

COOKE (1967) fand nach Gabe von Corticoiden eine Steigerung der Magensaftsekretion. COOKE forderte, daß ein Enzym gesucht werde, das eine Steigerung der Magensaftsekretion durch Glucocorticoide erklären läßt. Dies wurde in der Histidindecaboxylase des Magens gefunden, die Histidin zu Histamin und CO_2 umsetzt (LORENZ und PFLEGER, 1968). Daß Histamin perakute Ulzera zu erzeugen vermag, wurde schon 1927 durch BÜCHNER und MOLLOY entdeckt.

Folgende experimentelle Befunde sprechen für eine Beteiligung des Histamin-Histidindecaboxylase-Systems bei der Entstehung von akuten Ulzera (LORENZ und FEIFEL 1970).

- a. Bei der Ratte wird die Histidindecaboxylaseaktivität des Magens durch Glucocorticoide auf das 3- bis 6-fache gesteigert (SCHAYER 1956 und 1959 sowie TELFORD und WEST, 1961). Dies soll durch eine vermehrte Apoenzymsynthese geschehen.
- b. Nach Verabreichung von Glucocorticoiden bei Ratte, Maus (SCHAYER 1953) und beim Menschen (MITCHELL und CODE 1959) nahm die Histaminausscheidung im Urin zu, was für eine gesteigerte Histaminbildung in vivo spricht.
- c. SCHWARTZ et al. (1966) konnten zeigen, daß durch Kälte- bzw. Immobilisationsstress bei Ratten es zu einer Erhöhung der Histamindecaboxylaseaktivität kommt.
- d. Durch Hemmung des Histaminabbaus kam es zu einer Erhöhung der Streßulzera bei Ratten. LEVINE und SENAY (1968) konnten durch Gabe von Procrasin (3-Hydroxy-4-Brombenzyloxyamin) eine deutlich verringerte Zahl der Streßulzera nachweisen.
- e. RITCHIE et al. (1967 a und 1967 b) fütterten Ratten mit einer pyridoxinarmen bzw. pyridoxinfreien Diät und verringerten so bei den Versuchstieren die Anzahl und die Größe der Streßulzera.

Diese experimentellen Befunde weisen daraufhin, daß das Histamin-

Histidindecaboxylasesystem bei der Entstehung des Streßulkus im Tierexperiment eine wichtige Rolle zu spielen scheint.

Eine wichtige weitere Aussage kann nur durch eine präzise quantitative Methode erreicht werden. Um die Wirkung von Medikamenten zu testen und so die Bildung von hämorrhagischen Erosionen zu verhindern bzw. zu hemmen, REIMANN et al. konnten 1975 zeigen, daß die Wirkung von 25 ml/kg (+)-Catechin zu einer Hemmung der Streßulkusentstehung führt.

Die Durchführung von 7 Serien von Experimenten in einem Zeitraum von nahezu einem halben Jahr erbrachte eine Verminderung der durchschnittlichen Streßulkusrate von 80 %.

(+)-Catechin ist ein Hemmstoff der Histamindecaboxylase, also ein Hemmstoff der Histaminbildung. Dies kann ebenfalls als Beweis einer Histaminmitbeteiligung bei der Streßulkusbildung angesehen werden.

Bis jetzt ist noch kein Medikament entwickelt worden, das zu einer völligen Verhinderung der Streßulkusbildung führt. Die Gabe von dem H_2 -Rezeptorantagonisten Cimetidin führte, wie FISCHER und REIMANN (1976) zeigen konnten, nur zu einer Verminderung der Streßulkusbildung von 60 %.

Eine vollständige Verhütung der Streßulkusentstehung gelang bei der Ratte jedoch durch Adaptation. Indem die Tiere in einem Zeitraum von ungefähr 14 Tagen an Minimalstresse gewöhnt wurden, waren sie auf den Maximalstreß immun.

Nach HENSEL und HILDEBRANDT (1964) findet sich Adaptation in allen Stufen des Organismus, angefangen vom subzellulären Bereich bis in den höheren integrativen Funktionen. So besitzt der Organismus die Fähigkeit einer Stabilität gegenüber sich ändernden inneren, aber auch äußeren Einflüssen. Als Adaptation kann demnach

eine Änderung gegenüber vorhandenen stabilen Prozessen aufgefaßt werden. Wirkt ein solcher äußerer oder innerer Stressor langfristig, (hier kommen Stunden bis Jahre in Betracht) und kontinuierlich auf den Organismus, so reagiert dieser mit Adaptaten, die dem Effekt des Stressors entgegenwirken. Es kommt daher zur Kompensation einer zunächst unter der Wirkung des Stressors abweichenden physiologischen Größe.

Über die Grundmechanismen einer physiologischen Adaptation ist bisher sehr wenig bekannt. HENSEL und HILDEBRANDT (1964) schreiben dem Zentralnervensystem eine wesentliche Rolle zu. So können Stressoren direkt oder indirekt über periphere Rezeptoren auf das Zentralnervensystem einwirken.

Der Stressor der Immobilisation stellt für die Ratte einen übermächtig wirkenden Stressor dar. Sie beantwortet ihn mit der Ausbildung von Magenerosionen, die unbehandelt das Tier in einen schweren Krankheitszustand führen. Hier ist die physiologische Adaptation aufgehoben. Eine physiologische Beantwortung des Stressors ist nicht mehr möglich.

Inwieweit durch die Erfahrungen einer positiven Adaptation bei der Ratte ein Bezugspunkt zur Klinik gezogen werden kann, indem die Stressor-Immobilisation mit den Stressoren "große Operationen", "Verbrennung" und anderen gleichgesetzt werden können, bedarf der weiteren Abklärung. Der nächste Schritt wird sein, verschiedene Stressoren an einer Tierspezies zu vergleichen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Durch die Immobilisation der einzelnen Ratten mit einem Gipspanzer, wurde ein Modell zur Erzeugung von hämorrhagischen Erosionen entwickelt.
Der Gipspanzer brachte eine hochgradige Bewegungseinschränkung der Ratte, ohne aber die Atmung zu behindern. Gleichzeitig wurde mit diesem Modell eine Ulcusinzidenz von 100 % erreicht.
2. In einem Vorversuch wurde eine Korrelation zwischen makroskopischer Zählung der Magenläsionen und der mikroskopischen Auswertung der einzelnen Läsionen hergestellt. Es konnte bewiesen werden, daß die makroskopische Zählung und die histologische Untersuchung der Erosionen eine hoch signifikante Korrelation erbrachte. Daher wurde in späteren Versuchen auf die Histologie nur noch in Stichproben bei zweifelhaften Befunden zurückgegriffen.
3. In einer Dosiswirkungskurve wurde der optimale Zeitpunkt der maximalen Stresswirkung zur Erzeugung hämorrhagischer Läsionen ermittelt. In einem Zeitraum von zwei bis dreißig Stunden wurden die Tiere einer Gips-Immobilisation unterzogen. Es entstand eine zweigipflige Kurve, die einmal den Höhepunkt der Ulcusrate bei 8 Stunden und einen weiteren bei 20 Stunden hatte.
4. Mit dem Zusammenlegen von 5 Rattenmägen zu einem Wert konnte ein geringer Variationskoeffizient von 12 % erreicht werden. Ebenfalls war bei diesem Wert die Streuung am niedrigsten.
5. In einem Zeitraum von 2 bis 30 Stunden wurde der Histamingehalt des Drüsenmagens der Ratte gemessen. Bei den Kontrolltieren, die nur fasteten, fand sich ein deutlicher Tagesrhythmus des Histamingehaltes. Die gestressten Tiere zeigten gegenüber den

Normaltieren einen deutlichen Anstieg des Histamingehaltes bei 12 Stunden auf Werte bis nahezu 60 μg und einen weiteren signifikanten Anstieg bei der 30. Stunde um nahezu 50 μg .

6. Durch einen 5- bis 6-mal wiederholten Minimalstreß von 2 Stunden in einem 2-Tage-Rhythmus über einen Zeitraum von 14 Tagen gelang es, Ratten so an die Gipsimmobilisation zu gewöhnen, daß sie nach Erhalten einer 20-stündigen Gipsimmobilisation keine Ulzera mehr im Drüsenmagen ausgebildet hatten.

7. LITERATUR

- ADER, R. :
Gastric erosions in the rat :
Effects of immobilisation at different points in the
activity cycle.
Science 145, 406 - 407 (1964)
- BILLROTH, Th. :
Über Duodenalgeschwüre bei Septicämie.
Wien. Med. Wschr. 17, 705 (1867)
- BLACKMAN, J.G. ; CAMPION, D.S. und FASTIER, F.N. :
Mechanism of action of Reserpine on producing gastric
haemorrhage and erosion in the mouse.
Brit. J. Pharmacol., Vol. 14, 112 - 116, (1959)
- BONFILS, S. ; LAMBLING, A. :
Psychological factors and psychopharmacological actions
in the restraint-induced gastric ulcer.
In : Skoryna, St.C., Peptic ulcer, Montreal (1963)
- BONFILS, S. and LAMBLING, A. :
Les ulcérations gastriques provoquées chez le rat blanc
par la cortisone et la delta-cortisone.
Arch. Mal. Appar. dig. 46 : 385 - 399 (1957)
- BONFILS, S. :
Lésions gastriques du rat blanc par administration de
phénylbutazone. Étude de quelques facteurs de "Protection".
Thérapie, 13 : 490 - 501 (1958)
- BRODIE, D.A. ; HANSON, H.M. :
A study of the factors involved in the production of gastric
ulcer by the restraint technic.
Gastroenterology 38, 353 (1960)
- BÜCHNER, F. :
Das echte peptische Geschwür der Ratte.
P.S. Molloy : Klin. Wschr. 6, 2193 (1927)
- CODE, C.F. :
Histamine and gastric secretion: a later look 1955 - 1965
Fed. Proc. 24, 1311 (1965)
- COOKE, A.R. :
Role of adrenocortical steroids in the regulation of gastric
secretion.
Gastroenterology 52, 272 (1967)

CUSHING, H. :

Peptic ulcers and the interbrain.

Surg. Gynec. Obstetr. 55, 1 (1932)

DASKALAKIS, T. ; PAPACHARALAMBOUS, N. and
CHRYSSOPATHIS, P. :

Les Lésions hépato-renaies au cours des ulcères
experimentaux par le phényl-butazone.

Observations sur l'action protectrice des extraits
gastro-intestinaux.

Arch. Mal. Appar. dig. 45 : 116 - 125 (1956)

DASKALAKIS, T. ; MAMALIS, Z. and PRATSICA-OUGOUZLOGOU, Mme. :

Les variations du Pouvoir Histaminopexique Sérique au
cours des Ulcères provoqués par la Butazolidine.

Arch. Mal. Appar. dig. 52 : 1033 - 1044 (1966)

DESBAILLETS, L. ; MENGUY, R. :

Inhibition of gastric mucous secretion by ACTH.

Amer. J. dig. Dis. 12, 582 (1967)

DJAHANGUIRI, B. ; HEMMATI, S. ; SADEGHI, D. ; FIROUZABADI, A. :

The prevention of acute gastric ulcer in the rat by
a-methyldopa.

Med. Pharmacol. Exy. 17, 427 (1967)

DJAHANGUIRI, B. ; HEMMATI, M. und M.R. ZARRINDAST :

Prevention by disulfiran of Restraint - and Indomethacin -
induced gastric mucosal ulceration in rat.

Israel Journal of Medical Sciences,

Vol. 9, No. 5, 662 - 663 (1973)

EMÅS, S. :

Gastric acid secretion in sympathectomized gastric
fistula cats, before and after reserpine treatment, and
in gastric fistula cats during guanethidine treatment.

Acta physiol. scand. 60, 57 (1964)

ENERBÄCK, L. :

Mastcells in the rat gastrointestinal mucosa.

Acta path. et microbiol. scand. 66, 303 - 312 (1966)

EAGLETON, G. B. and WATT, J. :

The Selective Production of Gastric and Duodenal
Ulceration Using Histamine.

Peptic Ulcer, Copyright 1971, Munksgaard,
Copenhagen, Denmark.

- FISCHER, M. und REIMANN, H. J. :
Wirkung von H_2 -Rezeptorantagonisten auf akute Magen-
läsionen der Ratten bei Streß durch Immobilisation.
Vortrag Mittelrheinischer Chirurgenkongreß (Okt. 1976)
- GOODMAN, A.A. ; OSBORNE, M. P. :
An experimental model and clinical definition of stress
ulceration.
Surg. Gynec. Obstet. 134, 563 (1972)
- GÖKSEN, Y. ; HARDY, J. D. :
Prevention steroid ulcerogenesis by vagotomy in dogs.
Surg. Gynec. Obstet. 126, 547 (1968)
- GRAY, S. J. :
Endocrine influences on the gastrointestinal tract
In : Current Gastroenterology ed.G. McHardy
In : Medical Book ed. A. Hoeber
Harper u. Brothers, New York, 233 - 249 (1963)
- GRAY, S. J. :
Endocrinopathies and peptic ulcer.
Amer. J. dig. Dis. 9 : 279 - 284 (1964)
- GUTH, P. H. ; KOZBUR, X. :
Microcirculatory and mastcell changes in restraint stress.
Amer. J. dig. Dis. 14, 113 (1969)
- GUTH, P. H. ; KOZBUR, X. :
Pathogenesis of gastric microcirculatory and mastcell
changes in restraint stress.
Amer. J. dig. Dis. 13, 530 (1968)
- GUTH, P. H. ; HALL, P. :
Microcirculatory and mastcell changes in restraint
induced gastric ulcer.
Gastroenterology 50, 562 (1966)
- HAY, L. J. ; VARCO, R. L. ; CODE, C. F. and WANGENSTEEN, O. W. :
The experimental production of gastric and duodenal ulcers
in laboratory animals by the injection of histamine in
beeswax.
Surg. Gynec. Obstet. 75 : 178 - 182 (1942)
- HENSEL, H. und HILDEBRANDT, G. :
Organ systems in adaptation.
The nervous System.
Handbook of Physiology 55 - 69 (1964).
Amer. Physiolog. Society, Washington D. C. (1964)

- KIM, K.S.; SHORE, P.A. :
Mechanism of action of reserpine and insulin on gastric amines and gastric acid secretion, and the effect of monoamine oxidase inhibition.
J. Pharmacol. exp. Ther. 141 : 321 (1963)
- KLEIN, H.J.; GHEORGHIU, Th.; HÜBNER, G. and EDER, M. :
Zur Pathogenese streßbedingter Magenulcera.
Morphologische und pathologische Untersuchungen an Ratten in Zwangshaltung.
Virchows Arch., path. Anat. Abtlg. A 353, 195 - 208 (1971)
- LEVINE, R.J.; SENAY, E.C. :
Histamine in the pathogenesis of stress ulcer in the rat.
Amer. J. Physiol. 214, 892 (1968)
- LORENZ, W. und FEIFEL, G. :
Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und Steroidulkus.
Dtsch. Med. Wo.Schr. Vol. 95, Nr. 36, 1848 - 1850 (1970)
- LORENZ, W.; PFLEGER, K.; WERLE, E. :
In vitro Hemmung der Histidindecaboxylasen durch antithyreoidale Substanzen.
Biochem. Pharmacol. 17, 539 (1968)
- LORENZ, W.; HALBACH, St.; GERANT, M.; WERLE, E. :
Specific histidine decarboxylases in the gastric mucosa of man, and other mammals : determination, location and properties.
Biochem. Pharmacol. 18, 2625 (1969)
- LORENZ, W.; BARTH, H.; WERLE, E. :
Histamine and histamine methyltransferase in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. (1970)
- LORENZ, W.; PFLEGER, K.; WERLE, E. :
Über das Vorkommen von Histamin und Histidindecaboxylase im oberen Verdauungstrakt und seine Beeinflussung durch antithyreoidale Substanzen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. exp. Path. 257, 38 (1967)
- MITCHEL, R.G.; CODE, C.F. :
Urinary excretion of histamine after administration of cortisone.
J. clin. Endocr. 14, 707 (1959)

- MORENO, O. ; BRODIE, D.A. :
Effects of drugs on gastric hemorrhages produced by the
administration of Polymyxin.
B.J. Pharmacol. exp.Ther. 135 : 259 - 264 (1962)
- NIKODIJVIC, B. und VANOVA, S. :
The influence of thenalidine on reserpine - and serotonin -
induced gastric ulcers in rats.
Experientia, 16, 464 - 465 (1960)
- PFEIFFER, C.J. :
Cold Immersion, Restraint Stress - An Ulcer Model in
the Mouse for Rapid, Massive Screening
Peptic Ulcer, Munksgaard, Copenhagen, Denmark (1971)
- RÄSÄNEN, T. :
Mucosal mast cells of rat stomach;
Influence of ACTH, cortisone, and growth hormone.
Gastroenterology 38, 70 (1960)
- RÄSÄNEN, T. ; TSAKINEN, E. :
Reserpine and gastrointestinal mucosal mastcells.
Acta physiol. scand. 68 : 360 - 364 (1966)
- REIMANN, H.J. ; LORENZ, W. ; FISCHER, M. ; FROEHLICH, R. ;
MEYER, H.J. ; SCHMAL, A. :
Histamine and acute haemorrhagic lesions in rat gastric
mucosa :
Prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an
inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro.
Agents and Actions (1976)
- RITCHIE, W.P. ; BREEN, J.J. ; GRIGG, D.J. :
Prevention of stress ulcer by reducing gastric tissue
histamine.
Surgery 62, 596 (1967)
- RITCHIE, W.P. ; BREEN, J.J. ; GRIGG, D.J. ; WANGENSTEEN, O.H. :
Effect of decreased levels of endogenous gastric tissue
histamine on acid secretion and stress ulcer formation
in the rat.
Gut, 8, 32 (1967)
- ROMEIS, B. :
Mikroskopische Technik.
R. Oldenburg Verlag, München (1968)

- ROSENBERG, A. :
Production of Gastric Lesions in Rats by Combined
Cold and Electrostress.
American Journal of Digestive Diseases
Vol. 12, Nr. 11, 140 - 148 (1967)
- SAWREY, J. ; SAWREY, W. :
Ulcer production with reserpine and conflict.
J. comp. Physiol. Psychol. 57 : 307 - 309 (1964)
- SCHAUER, A. :
The mastcell.
Veröffentl. morphol. Path., Vol. 68, p. 70 - 71,
G. Fischer, Stuttgart (1964)
- SCHAUER, A. ; KUNZE, E. ; FEIFEL, G. ; PERMANETTER, W. ;
FRAPS, P. :
Increased Histidine and Dopa Decarboxylase Activity in the
Rat Stomach during Restraint Ulcer Formation.
Digestion, Vol. 11, No. 1 - 2 (pp. 12 - 24), (1974)
- SCHAYER, R.W. :
Formation and binding of histamine by rat tissue
in vitro.
Amer. J. Physiol. 187, 63 (1956)
- SCHAYER, R.W. :
Histamine metabolism in the mammalian organism.
Int. Symb. on Mechanism of Hypersensitivity.
Boston, 1959
- SCHAYER, R.W. :
Studies on histamine-metabolising enzymes in intact
animals.
J. biol. chem. 203, 787 (1953)
- SCHUMPELICK und PASCHEN :
Vergleich der protektiven Wirkung von Dacepam und
Vagotomie auf das Streßulcus der Ratte.
Arzneimittel-Forschung No. 2, 24, 176 - 179 (1974)
- SCHWARTZ, J.C. ; COHEN, Y. ; VALETTE, G. :
Histidine décarboxylase gastrique et ulcères
experimentaux chez le rat.
Biochem. Pharmacol. 15, 2122 (1966)
- SCHWARTZ, J.C. ; RONNBERG, A.L. ; COHEN, Y. ; VALETTE, G. :
Histamine formation in rat stomach :
study of regulation mechanisms.
Europ. J. Pharmacol. 5, 272 - 278 (1969)

- SEIDEL, W. ; LORENZ, W. ; DOENICKE, A. ; MANN, G. ; UHLIG, R. ;
ROHDE, H. :
Histaminfreisetzung beim Menschen und Streßulcus-
Pathogenese.
Z. Gastroenterologie 11, 297 - 300 (1973)
- SELYE, H. :
The alarm reaction and the diseases of adaptation.
Ann. intern. Med. 29, 403 (1948)
- SHAY, H. ; KOMAROV, S. A. ; FELS, S. S. ; MERANZE, D. ;
GRUENSTEIN, M. ; SIPLET, H. :
A simple method for the uniform production of gastric
ulceration in the rats.
Gastroenterology, 5 : 43 - 61 (1945)
- SINGH, G. B. :
Restraint Stress Ulceration and the Volume of Gastric
Secretion in the Rat.
Peptic Ulcer, Munksgaard (Copenhagen, Denmark, 1971)
- SINGH, G. B. ; SHARMA, J. N. ; and KAR, K. :
Pathogenesis of gastric ulceration produced under stress.
J. Path. Bact. 94, 375 - 380 (1967)
- SKORYNA, S. C. ; FAM, F. S. ; KALM, D. S. :
Experience with Production of Experimental Gastric
Ulcers by Local Thermal Injury.
Peptic Ulcer, Munksgaard (Copenhagen, Denmark), (1971)
- SNEDERCOR, G. W. und COCHRAN, W. G. :
Statistical methods.
Iowa State University Press Am., p. 62 (1967)
- SUNDELL, B. and TEIR, H. :
Experimental gastric ulcer in rats treated with vagotomy
and pyloric ligation.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 39, 181 - 184 (1956)
- SWAN, J. :
Practical observations : Case of a severe burn.
Edinb. med. Surg. J. 19, 344 (1823)
- TELFORD, J. M. ; WEST, G. B. :
Some effects of corticosteroids on the metabolism of
histamine and 5-hydroxy-tryptamine in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 16, 360 (1961)
- WATT, J. :
Experimental histamine ulceration.
Pathophysiology of Peptic Ulcer ed. S. C. Skoryna.
Mc Gill University Press, Montreal, pp. 213 - 232 (1963)

Herrn Prof. Dr. med. H. Hamelmann danke ich für die
Übernahme des Correferates dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Lorenz,
daß die Arbeit in seiner Abteilung entstehen konnte.

Mein besonderer inniger Dank gilt Herrn Dr. med. H. J. Reimann
für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für seinen stets
hilfreichen Rat, seine tatkräftige Unterstützung bei der Durch-
führung und der Auswertung der Versuche in einer engen
freundschaftlichen Atmosphäre in seiner Arbeitsgruppe.

Ferner danke ich den Mitarbeitern der Abteilung, insbesondere
Frl. Schülle, Herrn Schmal und Herrn Peil für die Mithilfe bei
der Versuchsdurchführung.

Lebenslauf

Am 14. 11. 1950 wurde ich als zweiter Sohn der Fachärzte für Chirurgie, Dr. med. Irmgard Froelich, geb. Schilk und Dr. med. Ernst Froelich, in Kassel geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Fürstenhagen und von 1961 bis 1969 das Gymnasium in Hess. -Lichtenau, wo ich am 4. 6. 1969 die Reifeprüfung bestand.

Im WS 69/70 studierte ich in Göttingen Chemie und begann im SS 70 in Köln das Studium der Medizin. Im März 1971 machte ich dort das Vorphysikum und wechselte nach dem 3. vor-klinischen Semester an die Philipps-Universität Marburg.

Am 27. 3. 1973 bestand ich hier das Physikum und am 24. 8. 1976 konnte ich in Marburg das Studium der Medizin erfolgreich mit dem Staatsexamen beenden.

Im November 1973 begann ich den praktischen Teil meiner Doktorarbeit am Institut für experimentelle Chirurgie (Direktor : Prof. Dr. med. W. Lorenz) bei meinem Doktorvater Dr. med. H. J. Reimann.

Zur Zeit bin ich Medizinalassistent in Marburg an der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor : Prof. Dr. H. Hamelmann).

Meine akademischen Lehrer in Köln und Marburg waren
die Herren Professoren und Dozenten :

in Köln :

Benninghoven, Bermann, Grimme, Hirsch, Jahrreiß,
Kowallich, Kummer, Lutz, Ortmann, Stoffel, Tischendorf,
Vahs, Vogel, Weber.

in Marburg :

Amon, Arndt, Buchholz, Castenholz, Daume, Dittrich,
Dombrowski, Doss, Eschenbach, Exner, Friedrich, Ganz,
Gössel, Graul, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann,
Hensel, Heß, Hering, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch,
Jacob, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Klein,
Kleinsasser, Kowansky, Lauer, Limmeweh, Mannheim,
Maroske, Martini, Neurath, Petry, Pots, Riecken, Rodeck,
Rohen, Schaumlöffel, Schutt, Schmitz-Moormann, Schneider,
Seidel, Siegert, Straub, Welge-Lüßen, Willenbockel.

